

学位論文の内容の要旨及び論文審査の結果の要旨

学位記番号	医博第 5 1 2 号	学位授与年月日	平成 2 0 年 3 月 1 7 日
氏 名	劉 紅 明		
論文題目	Impact of thymidine phosphorylase-expressed macrophage for surgical margin of partial nephrectomy (腎部分切除術の切除範囲決定におけるチミジンホスホリラーゼを発現したマクロファージの影響)		

博士(医学) 劉 紅 明

論文題目

Impact of thymidine phosphorylase-expressed macrophage for surgical margin of partial nephrectomy

(腎部分切除術の切除範囲決定におけるチミジンホスホリラーゼを発現したマクロファージの影響)

論文の内容の要旨

[はじめに]

近年の画像診断や手術手技の進歩に伴って、腫瘍径の小さい腎細胞癌に対して、症例を選択して腎部分切除術(部切)が施行される機会が増加し、根治的腎摘除術(腎摘)と遜色のない長期予後が報告されている。しかし、部切を施行する際に切除線をどこに置くべきか、すなわち最適な切除範囲については、依然として明らかにされておらず議論のあるところである。Thymidine phosphorylase (TP)は腫瘍の進展、浸潤や転移を制御することが知られており、過去に教室からTPが腎細胞癌で高発現し、高TP活性が独立した予後因子であることを報告した。

そこで、今回、腎細胞癌の腫瘍隣接部のTPが部切時の切除範囲の決定に影響するか否かについて検討した。

[対象と方法]

1996年から2006年まで浜松医科大学および聖隷三方原病院の泌尿器科において、腎摘(n=46)および部切(n=11)を施行し、病理組織学的に腎細胞癌と診断した症例を対象とした。なお、本研究の実施に際し、各施設の倫理委員会で承認され、全症例でインフォームドコンセントを得た。

腎摘施行46例の摘出標本について、腫瘍部(T)、腫瘍隣接部(P:腫瘍部から約5 mmの部位)、同側腫瘍最遠位部(N:正常部)組織のTP活性をenzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)法で測定した。また、ホルマリン固定パラフィン包埋組織を用いて、連続切片を作製し、抗TPモノクローナル抗体とマクロファージのマーカーであるHAM56を用いて染色し、1000 cellsあたりの各々染色されるマクロファージをカウントした。その結果、HAM56で染色される全マクロファージ中、抗TPモノクローナル抗体で染色されるマクロファージ数をTP陽性マクロファージ比率と定義した。

次いで、腫瘍径が4 cm以下のT1a 腎細胞癌症例を対象に、腫瘍から約5 mmに切開線を設定して部切を施行し、予後を検討する前方視的研究を開始し、11例を登録した。

病理組織学的診断は腎癌取扱い規約(第3版)に準じた。統計学的解析は、Studentのt検定, FisherのPLSD検定とPearsonの相関分析を用いた。

[結果]

T、P、NのTP活性は 148.6 ± 118.2 、 25.7 ± 26.6 、 19.3 ± 19.9 U/mg proteinであった。T vs P($p < 0.0001$)、T vs N($p < 0.0001$)、P vs N($p = 0.0068$)の各群間で有意差を認めた。PのTP活性はT分類およびGrade、組織学的浸潤増殖様式、微小静脈浸潤と有意な相関を示したが、全46例中pT1の33例においては、病理組織学的因子と相関を認めず、また、pT1aと腫瘍径が4 cmを越えるが7 cm以下のpT1bの間にも差を認めなかった。

免疫組織染色では全例でPに癌細胞は認めず、PのTP活性はTP陽性マクロファージの浸潤と相関を認め

た($p<0.0001$)。しかし、TP陽性マクロファージ比率はpT1bとpT1a ($p=0.0140$)、Grade 3とGrade 1 ($p=0.0250$) の間で各々有意差を認めた。

腫瘍から約5 mmに切開線を設定して部切を行う前方視的研究に登録した11例のT1a腎細胞癌症例は、年齢が 53.5 ± 13.1 歳、腫瘍直径が 19.9 ± 0.6 mmであった。術後の観察期間 50.3 ± 15.8 月において、全例に再発はみられず、また術前後で腎機能に有意な変化もみられなかった。

[考察]

目下、T1a腎細胞癌に対しては、部切が標準的な治療法となりつつある。部切で注目すべきことは、切除切開線の距離と局所再発である。過去に行われていた10 mmで切開線を設定すると、局所再発を防ぐには十分であるが、術後に腎機能低下を来すことが問題となる。

今回の研究では、腫瘍周囲のTP活性が腫瘍の進展と相関する一方、pT1症例においては病理組織学的因子と相関しなかった。そこで、pT1aとpT1bの関係について注目すると、pT1aに比べてpT1bではTP陽性マクロファージ比率が有意に高値を示した。また、症例数は少ないが、Grade 3ではGrade 1より有意に高値を示した。

以上の結果から、腫瘍から約5 mmに切開線を設定することにより、局所再発の危険性を減弱させることが可能であると考えられた。さらに、前方視的研究においても未だ観察期間は短いものの、現時点で局所再発は認めていない。

[結語]

腫瘍周囲組織のTP活性が腫瘍局所浸潤と相関しているが、T1a腎細胞癌に対する部切においては、腫瘍から約5 mmの切開線で根治的な切除が可能であることが示唆された。しかし、Grade 3症例では嚴重な経過観察が必要である。

論文審査の結果の要旨

[はじめに]

近年の画像診断や手術手技の進歩に伴って、腫瘍径の小さい腎細胞癌に対して、症例を選択して腎部分切除術(部切)が施行される機会が増加し、根治的腎摘除術(腎摘)と遜色のない長期予後が報告されている。しかし、部切を施行する際に切除線をどこに置くべきか、すなわち最適な切除範囲については、依然として明らかにされておらず議論のあるところである。Thymidine phosphorylase (TP)は腫瘍の進展、浸潤や転移を制御することが知られており、過去に教室からTPが腎細胞癌で高発現し、高TP活性が独立した予後因子であることを報告した。

そこで、今回、申請者らは、腎細胞癌の腫瘍隣接部のTPが部切時の切除範囲の決定に影響するか否かについて検討した。

[対象と方法]

1996年から2006年まで浜松医科大学および聖隷三方原病院の泌尿器科において、腎摘($n=46$)および部切($n=11$)を施行し、病理組織学的に腎細胞癌と診断した症例を対象とした。なお、本研究の実施に際し、各施設の倫理委員会で承認され、全症例でインフォームドコンセントを得た。

腎摘施行46例の摘出標本について、腫瘍部(T)、腫瘍隣接部(P: 腫瘍部から約5 mmの部位)、同側腫瘍最遠位部(N: 正常部)組織のTP活性をenzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)法で測定した。また、ホルマリン固定パラフィン包埋組織を用いて、連続切片を作製し、抗TPモノクローナル抗体とマクロファージのマーカーであるHAM56を用いて染色し、1000 cellsあたりの各々染色されるマクロファージをカウントした。その結果、HAM56で染色される全マクロファージ中、抗TPモノクローナル抗体で染色されるマクロファージ数をTP陽性マクロファージ比率と定義した。

次いで、T1a 腎細胞癌症例(腫瘍最大径が4.0 cm 以下で、腎に局限する)を対象に、腫瘍から約5 mmに切開線を設定して部切を施行し、予後を検討する前方視的研究を開始し、11例を登録した。

病理組織学的診断は腎癌取り扱い規約(第3版)に準じた。統計学的解析は、Studentのt検定, FisherのPLSD検定とPearsonの相関分析を用いた。

[結果]

T、P、NのTP活性は148.6 +/- 118.2、25.7 +/- 26.6、19.3 +/- 19.9 U/mg proteinであった。T vs P($p < 0.0001$)、T vs N($p < 0.0001$)、P vs N($p = 0.0068$)の各群間で有意差を認めた。PのTP活性はT分類およびGrade、組織学的浸潤増殖様式、微小静脈浸潤と有意な相関を示したが、pT1の33例においては、病理組織学的因子と相関を認めず、また、pT1aとpT1b(腫瘍最大径が4.0 cm をこえるが7.0 cm以下で、腎に局限する)の間にも差を認めなかった。

免疫組織染色では全例でPに癌細胞は認めず、PのTP活性はTP陽性マクロファージの浸潤と相関を認めた($p < 0.0001$)。しかし、TP陽性マクロファージ比率はpT1bとpT1a ($p = 0.0140$)、Grade 3とGrade 1 ($p = 0.0250$)の間で各々有意差を認めた。

腫瘍から約5 mmに切開線を設定して部切を行う前方視的研究に登録した11例のT1a 腎細胞癌症例は、年齢が53.5 +/- 13.1歳、腫瘍直径が19.9 +/- 0.6 mmであった。術後の観察期間50.3 +/- 15.8月において、全例に再発はみられず、また術前後で腎機能に有意な変化もみられなかった。

[考察]

T1a腎細胞癌に対しては、部切が標準的な治療法となりつつある。部切で注目すべきことは、切除切開線の距離と局所再発である。過去に行われていた10 mmで切開線を設定すると、局所再発を防ぐには十分であるが、術後に腎機能低下を来すことが問題となる。今回の申請者らの研究では、腫瘍周囲のTP活性が腫瘍の進展と相関する一方、pT1症例においては病理組織学的因子と相関しなかった。そこで、pT1aとpT1bの関係について注目すると、pT1aに比べてpT1bではTP陽性マクロファージ比率が有意に高値を示した。また、症例数は少ないが、Grade 3ではGrade 1より有意に高値を示した。以上の結果から、腫瘍から約5 mmに切開線を設定することにより、局所再発の危険性を減弱させることが可能であると考えられた。さらに、前方視的研究においても未だ観察期間は短いものの、現時点で局所再発はない。

[結語]

申請者は以下のように結論した。腫瘍周囲組織のTP活性が腫瘍局所浸潤と相関しているが、T1a腎細胞癌に対する部切においては、腫瘍から約5 mmの切開線で根治的な切除が可能である。しかし、Grade 3症例では嚴重な経過観察が必要である。

審査委員会はこの論文について以下の質問を行った。

- 1) 腎癌ガイドラインはいつできたのか
- 2) この研究はfeasible studyとしておこなったのか
- 3) マクロファージの絶対数は比較しなかったのか
- 4) マクロファージの表面マーカーとしてHAM56を用いた理由はなにか
- 5) 二重染色をおこなったか
- 6) T1aが70%以上をしめているが、これは普通の状況か
- 7) pT1で、pM1はどのくらいあるか
- 8) Grade 1, 2, 3の分布はどうであったか
- 9) 5 mmで判定しようとした理由はなにか
- 10) TP活性を測定するサンプルはどのようなものを選んだか

これらの質問に対し申請者の解答は適切であり、問題点も十分理解しており、博士(医学)の学位論文にふさわしいと審査員全員一致で評価した。

論文審査担当者	主査	梶	村	春	彦
	副査	今	野	弘	之
		副査	加	藤	明
			彦		